



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Wirkung von aktiviertem Protein C auf die Zytokinfreisetzung humaner Endothelzellen

Autor: Antje Susanne Marx
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. K. K. Haase

Gegenstand dieser Arbeit ist die Untersuchung direkter antiinflammatorischer Effekte von aktiviertem Protein C (APC) auf die Zytokinexpression humaner Endothelzellen der Vena umbilicalis (HUVEC) in vitro. APC wirkt in vivo antikoagulativ, profibrinolytisch und antiinflammatorisch und nimmt damit eine wichtige Rolle in dem Wechselspiel zwischen Gerinnung und Entzündung ein, wie es z. B. in der Sepsis vorkommt. Studien an Patienten mit schwerer Sepsis haben gezeigt, dass die Behandlung mit APC die Mortalität der Sepsis senkt. Diese protektive Wirkung von APC kommt unter anderem durch eine Modulation der Zytokinexpression in verschiedenen Zellsystemen zustande. Da das Endothel eine wichtige Rolle in der Entzündungsreaktion während der Sepsis spielt, ist die Wirkung von APC auf die endotheliale Expression von Zytokinen von besonderem Interesse.

Die Behandlung von HUVEC mit APC führt zu einer dosis- und zeitabhängigen Freisetzung von MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1). Diese MCP-1-Freisetzung erfolgte sowohl unter basalen als auch unter inflammatorischen Bedingungen, die durch eine Stimulation der Endothelzellen mit dem proinflammatorischen Zytokin TNF- α induziert wurden. MCP-1 ist ein Zytokin, welches chemotaktisch auf Monozyten und Lymphozyten wirkt und in Tiermodellen eine schützende Funktion in Rahmen der Sepsis zeigt. Außerdem ist MCP-1 involviert in die Heilung endothelialer Läsionen, da es die Endothelzellmigration fördert. Die pathophysiologische Funktion der Steigerung der MCP-1-Freisetzung durch APC liegt wahrscheinlich darin, die Abwehr am Ort der Entzündung lokal zu stärken und die Heilung der entzündlichen Läsion zu fördern, um damit eine Ausbreitung der Entzündung zu verhindern.

Experimente zur Transkription des MCP-1-Gens zeigen, dass die MCP-1-mRNA-Expression unter basalen, nicht aber unter inflammatorischen Bedingungen durch APC gesteigert wird. Um diesen Zusammenhang näher zu untersuchen, wurde die Aktivität des Transkriptionsfaktors NF- κ B, der gemeinsam mit einem anderen Transkriptionsfaktor (AP-1 = Activator Protein 1) die Transkription des MCP-1-Gens kontrolliert, bestimmt. NF- κ B reguliert ein breites Spektrum an Genen, die für die Produktion proinflammatorischer Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmolekülen zuständig sind. Die Aktivität von NF- κ B nimmt bei APC-Behandlung entzündlich veränderter Zellen ab, was einen möglichen Mechanismus für die antiinflammatorische Wirkung von APC darstellt. Es stellt sich jedoch die Frage, wie die durch APC gesteigerte MCP-1-Freisetzung zustande kommt, wenn nicht durch eine gesteigerte Aktivität von NF- κ B und vermehrte Transkription des MCP-1-Gens. Wahrscheinlich sind dafür andere, posttranskriptionelle Mechanismen, wie zum Beispiel die Freisetzung von MCP-1 aus Speichern oder eine Beeinflussung der mRNA-Stabilität verantwortlich.